

09/807599

PCT/JP99/05705

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

15.10.99

REC'D 03 DEC 1999

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年10月16日

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第295213号

出願人
Applicant(s):

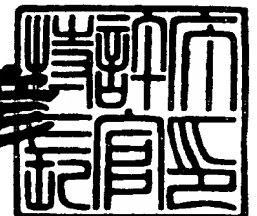
武田薬品工業株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年11月19日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特平11-3079377

【書類名】 特許願

【整理番号】 A98196

【提出日】 平成10年10月16日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D223/14

【発明の名称】 縮合ベンズイソアゾール誘導体、その製造法および用途

【請求項の数】 15

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県伊丹市山田 3 丁目 3 番 8 号

 【氏名】 石原 雄二

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県神戸市東灘区御影中町 4 丁目 1 番 31-104 号

 【氏名】 藤澤 幸夫

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県神戸市灘区篠原台 6 番地の 2

 【氏名】 古山 直樹

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府高槻市奈佐原 2 丁目 6 番 5-203

 【氏名】 佐々木 満

【特許出願人】

 【識別番号】 000002934

 【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

 【代表者】 武田 國男

【代理人】

 【識別番号】 100073955

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

 【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

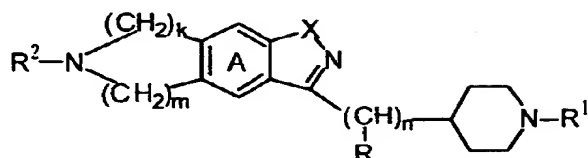
【書類名】 明細書

【発明の名称】 縮合ベンズイソアゾール誘導体、その製造法および用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式

【化 1】



〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ であり、nは1ないし6の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰り返しにおいて異なってもよく、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、XはOまたはSを示す。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】 $k = m = 2$ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 $k = 3$ で $m = 1$ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】 Rが水素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】 nが2ないし4の整数である請求項 1 記載の化合物

【請求項 6】 R^1 が置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基である請求項 1 記載の化合物。

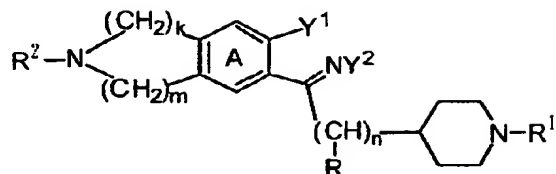
【請求項 7】 R^2 が置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】 XがOである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】 Rが水素原子、nが2ないし4の整数で、 R^1 および R^2 が置換基を有していてもよいベンジル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】 (i) 式

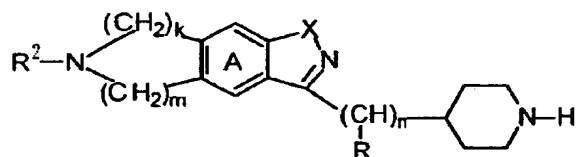
【化 2】



[式中、Y¹はOZ^a、SZ^a（ここで、Z^aは水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アシル基を示す。）、ニトロ基またはハロゲン原子を示し、Y²は水素原子またはOZ^b（ここで、Z^bは水素原子またはアシル基を示す。）を示し、その他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩を閉環させるか、

(ii) 式

【化 3】



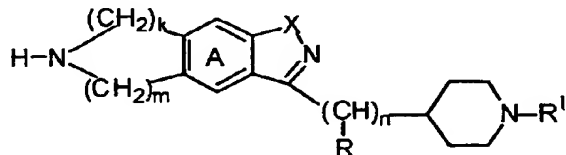
[式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩と、式



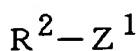
[式中、Z¹は脱離基を示し、R¹は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させるか、

(iii) 式

【化 4】



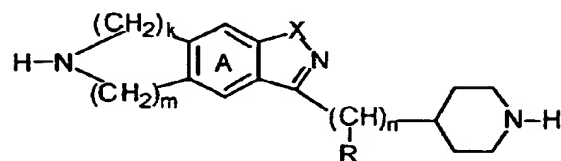
[式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩と、式



〔式中、 Z^1 は脱離基を示し、 R^2 は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させるか、あるいは

(iv) 式

〔化5〕



〔式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と、式

R^1-Z^1

〔式中、 Z^1 は脱離基を示し、 R^1 は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項11】請求項1記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

【請求項12】請求項1記載の化合物を含有してなる熱産生促進剤。

【請求項13】抗肥満剤である請求項12記載の熱産生促進剤。

【請求項14】脂肪分解促進剤である請求項12記載の熱産生促進剤。

【請求項15】肥満に基づく疾患の予防・治療剤である請求項12記載の熱産生促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、より詳しくは熱産生促進作用等の優れた医薬作用を有する新規な縮合ベンズイソアゾール誘導体、およびそれを含有してなる肥満および肥満に基づく疾患の予防・治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

肥満症の治療薬としては、例えばマジンドール等の中枢性食欲抑制剤が使用さ

れている。しかし、中枢性食欲抑制剤は依存性等の中枢性副作用や、悪心、嘔吐等の消化器系副作用等を有しており、そのために高度に肥満した患者のみに適用が限定されている。

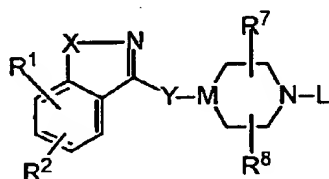
一方、 $\beta 3$ アドレナリン受容体アゴニストが、末梢に作用点を有する抗肥満薬として提案されている (Nature vol. 309, p.163-165 (1984) ; J. Med. Chem., vol. 35, p. 3081-3084 (1992) 等)。しかしながら、肥満者の相当数に、 $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子の変異が存在することが報告されており (New Engl. J. Med., vol. 333, p. 343-347 (1995) ; Lancet, vol. 346, p. 1433-1434 (1995) ; Biochem. Biophys. Res. Commun., vol. 215, p. 555-560 (1995))、 $\beta 3$ アドレナリン受容体アゴニストの抗肥満効果は限定されることが予想される。

また、特表平 6-500794、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 38, 2802-2808 (1995) には含窒素複素環縮合ベンズイソキサゾール誘導体が提案されているが、肥満および肥満と合併しておこる疾患の予防・治療剤としての作用、脂肪分解促進剤としての作用、熱産生促進剤としての作用については、何ら示唆も開示もされていない。

【0003】

具体的には、特表平 6-500794 号には、式

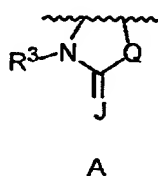
【化 6】



〔式中、R¹およびR²は独立して水素、(C₁-C₆) アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、ハロ、ニトロ、シアノ、COR⁵、-COOR⁵、-CONHR⁵、-NR⁵R⁶、-NR⁵COR⁶、-OCONR⁵R⁶、-NHCOOR⁵、(C₁-C₆) アルキル (これは適宜 1~3 個の弗素原子により置換される) ; SO p CH₂-フェニルもしくは SO p (C₁-C₆) アルキル (ここで p は 0、1 もしくは 2 である) ; ピリジルメチルオキシもしくはチエ

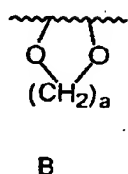
ニルメチルオキシ；2-オキサゾリル、2-チアゾリルおよびベンゼンスルホンアミドから選択され、ここで上記フェノキシ、ベンジルオキシ、フェニル、ベンジルおよびベンゼンスルホンアミド基のフェニル部分、前記ピリジルメチルオキシもしくはチエニルメチルオキシのピリジルおよびチエニル部分、並びに上記2-オキサゾリルおよび2-チアゾリルのオキサゾリルおよびチアゾリル部分は適宜ハロ、 (C_1-C_6) アルキル、トリフルオロメチル、 (C_1-C_6) アルコキシ、シアノ、ニトロおよびヒドロキシから独立して選択される1個もしくは2個の置換基により置換することができ；または R^1 および R^2 は隣接する炭素原子に結合する場合およびXが酸素、硫黄もしくは NR^4 （ここで R^4 は水素もしくは (C_1-C_4) アルキルである）である場合はこれらが結合する炭素原子と一緒にって式

【化7】



または

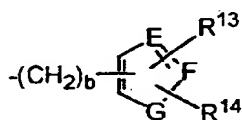
【化8】



の基を形成することができ、ここでJは酸素、硫黄もしくは NR^4 であり、「a」は1もしくは2であり、 R^3 は水素もしくは (C_1-C_6) アルキルであり、Qは酸素、硫黄、NH、 $CHCH_3$ 、 $(CH_3)_2C$ 、 $-CH=CH-$ もしくは $(CH_2)_1$ であり、ここで1は1~3の整数であり；Xは酸素、硫黄、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-NH=CH-$ 、 $-N=N-$ もしくは NR^4 であり、ここで R^4 は水素もしくは (C_1-C_4) アルキルであり；Yは $-(CH_2)_m-$ 、 $-CH=CH(CH_2)_n-$ 、 $-NR^4(CH_2)_m-$ もしくは $-O(CH_2)_m-$ であり、ここ

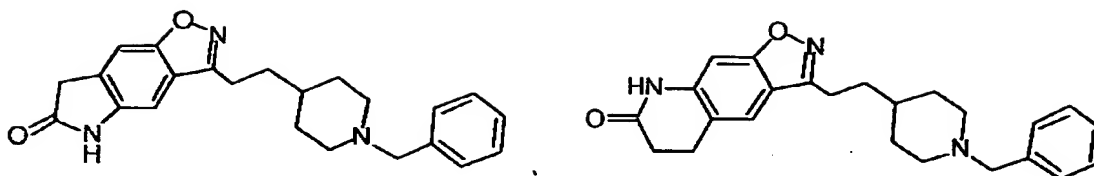
で R^4 は上記の意味を有し、 n は0～3の整数であり、 m は1～3の整数であり； R^5 および R^6 はそれぞれ独立して水素、 (C_1-C_6) アルキル、フェニルもしくはベンジルから選択され、ここで上記フェニルもしくはベンジルのフェニル部分は適宜フルオロ、クロル、ブロモ、イオド、 (C_1-C_4) アルキル、トリフルオロメチル、 (C_1-C_4) アルコキシ、シアノ、ニトロおよびヒドロキシから独立して選択される1個もしくは2個の置換基により置換することができ、または NR^5R^6 は一緒になって4～8員環を形成し、ここで環の1個の原子は窒素であり、他の原子は炭素、酸素もしくは窒素であり、または NR^5COR^6 は一緒になって4～8員の環式ラクタム環を形成し； M は $-CH-$ もしくは窒素であり； L はフェニル、フェニル- (C_1-C_6) アルキル、シンナミルもしくはピリジルメチルであり、ここで上記フェニルおよびフェニル- (C_1-C_6) アルキルのフェニル部分は適宜 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_4) アルコシカルボニル、 (C_1-C_4) アルキルカルボニル、 $-OCONR^5R^6$ 、 $-NHCOOR^5$ もしくはハロから独立して選択される1～3個の置換基により置換することができ；または L は式：

【化9】



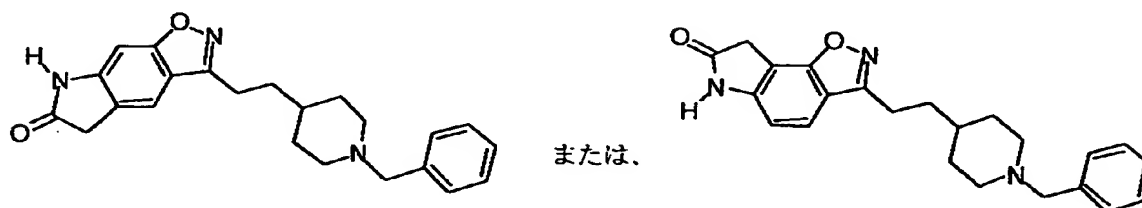
の基であり、ここで b は1～4の整数であり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、 (C_1-C_4) アルキル、ハロおよびフェニルから選択され、 E および F は独立して $-CH-$ および窒素から選択され、さらに G は酸素、硫黄もしくは NR^4 であり、ここで R^4 は上記の意味を有し、ただし E および F が両者とも窒素であれば R^{13} および R^{14} の一方は存在せず； R^7 および R^8 は独立して水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコシカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルおよび (C_1-C_6) アルコキシから選択され、ただし上記 (C_1-C_6) アルコキシは隣接する炭素原子には結合しない]で表される化合物またはその塩、その具体例中の下式の化合物がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として記載されている。

【化 10】



また、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J.Med.Chem.), 38, 2802-2808 (1995)には、式

【化 11】



で表される化合物またはその塩等がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として記載されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

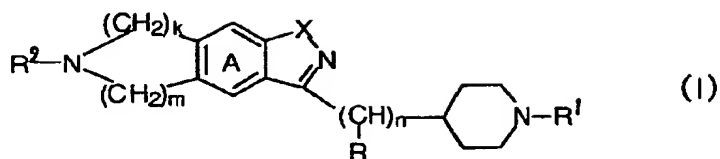
抗肥満作用を有することが知られている公知の化合物に比べて、中枢性副作用が少なく、汎用性の高い、肥満および肥満に基づく疾患の予防・治療剤に有用な新規化合物を提供する。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、中枢性副作用がない新しい熱産生促進剤、抗肥満剤の探索研究を進め、鋭意検討した結果、ベンズイソアゾール環に含窒素複素環が縮合した三環性縮合環に特定の側鎖が結合することに化学構造上の特徴を有する新規な、式

【化 12】



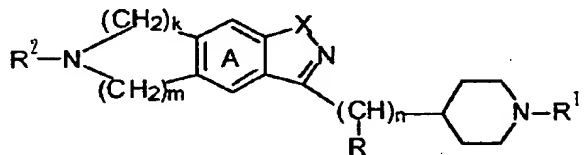
〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ であり、nは1ないし6の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰り返しにおいて異なってもよく、 R^1 、 R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、XはOまたはSを示す。〕で表される縮合ベンズイソアゾール誘導体（以下、化合物（I）と略称することもある）またはその塩を初めて合成し、この化合物が、縮合環上の置換基の種類にかかわらず、その特異な化学構造に基づいて予想外にも優れた熱産生促進作用、脂肪分解促進作用、脂肪細胞内cAMP濃度上昇作用、肥満および肥満に基づく疾患の予防・治療作用等の医薬としての優れた性質を有していることを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明は、

（1）式

【化 13】



〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ であり、nは1ないし6の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰り返しにおいて異なってもよく、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、

XはOまたはSを示す。]で表される化合物またはその塩、

(2) $k = m = 2$ である前記(1)記載の化合物、

(3) $k = 3$ で $m = 1$ である前記(1)記載の化合物、

(4) Rが水素原子である前記(1)記載の化合物、

(5) nが2ないし4の整数である前記(1)記載の化合物

(6) R^1 が置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基である前記(1)記載の化合物、

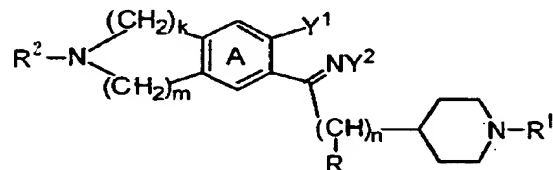
(7) R^2 が置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基である前記(1)記載の化合物、

(8) XがOである前記(1)記載の化合物、

(9) Rが水素原子、nが2ないし4の整数で、 R^1 および R^2 が置換基を有していてもよいベンジル基である前記(1)記載の化合物、

(10) (i) 式

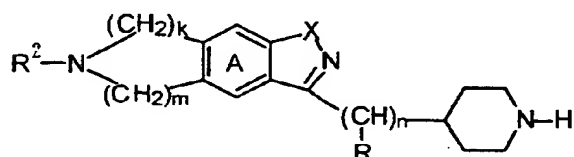
【化14】



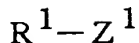
[式中、 Y^1 は OZ^a 、 SZ^a （ここで、 Z^a は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アシル基を示す。）、ニトロ基またはハロゲン原子を示し、 Y^2 は水素原子または OZ^b （ここで、 Z^b は水素原子またはアシル基を示す。）を示し、その他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩を閉環させるか、

(ii) 式

【化15】



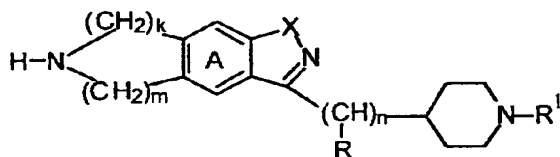
〔式中、各記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と、式



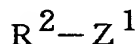
〔式中、 Z^1 は脱離基を示し、 R^1 は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させるか、

（i i i）式

〔化 16〕



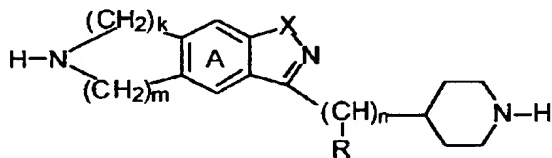
〔式中、各記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と、式



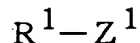
〔式中、 Z^1 は脱離基を示し、 R^2 は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させるか、あるいは

（i v）式

〔化 17〕



〔式中、各記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と、式



〔式中、 Z^1 は脱離基を示し、 R^1 は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする前記（１）記載の化合物の製造法、

（１１）前記（１）記載の化合物を含有してなる医薬組成物、

- (12) 前記(1)記載の化合物を含有してなる熱産生促進剤、
- (13) 抗肥満剤である前記(12)記載の熱産生促進剤、
- (14) 脂肪分解促進剤である前記(12)記載の熱産生促進剤、
- (15) 肥満に基づく疾患の予防・治療剤である前記(12)記載の熱産生促進剤、等に関する。

【0007】

前記式中、A環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としては、例えば、(i) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(ii) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル等）、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、(vii) アミノ基、(viii) モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C₁₋₆アルキルアミノ基等）、(ix) ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C₁₋₆アルキルアミノ基等）、(x) 例えば1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）、(xi) 低級アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基等）、(xii) アミノカルボニルオキシ基、(xiii) モノ-低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基（例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ等のモノ-C₁₋₆アルキルアミノ-カルボニルオキシ基等）、(xiv) ジ-低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基（例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等のジ-C₁₋₆アルキルアミノ-カルボニルオキシ基等）、(xv) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ等のC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基等）、(xvi) 低級アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基等）、(xvii) カルボキシル基、(xviii) 低級アル

キル-カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等の C_{1-6} アルキル-カルボニル基等）、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ-低級アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル等のモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基等）、(xxi) ジ-低級アルキル-カルバモイル基（例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等のジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基等）、(xxii) 低級アルキル-チオカルボニル基（例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル等の C_{1-6} アルキル-チオカルボニル基等）、(xxiii) チオカルバモイル基、(xxiv) モノ-低級アルキル-チオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピルチオカルバモイル、ブチルチオカルバモイル等のモノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基等）、(xxv) ジ-低級アルキル-チオカルバモイル基（例えば、ジエチルチオカルバモイル、ジブチルチオカルバモイル等のジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基等）、(xxvi) フェニル基〔該 (xxvi) フェニル基は、更に、例えば、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル等）、低級アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ等）、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロル等）、ヒドロキシ、アミノ、モノ-低級アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ- C_{1-6} アルキルアミノ等）、ジ-低級アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- C_{1-6} アルキルアミノ等）、ニトロ、低級アルキル-カルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等の C_{1-6} アルキル-カルボニル等）等から選ばれた 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい。〕等が用いられる。

【0008】

前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、1 ないし 3 個のハロゲン（例えば、フルオロ、クロル等）を有していてもよい低級

アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）等があげられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が用いられる。

【0009】

前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン（例えば、フルオロ、クロル等）を有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）等があげられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が用いられる。

【0010】

「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」として好ましくは、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨード等）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基等）、ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- C_{1-6} アルキルアミノ基等）、ニトロ基等が用いられる。

【0011】

R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、炭化水素化合物から水素原子を1個除いた基を示し、その例としては、例えば以下のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、これらの組み合わせからなる基等が用いられる。

(1) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）、

(2) アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等）、

(3) アルキニル基（例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニル等の C_{2-6} アルキニル基等）、

(4) シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の単環式 C_{3-6} シクロアルキル基等）、

(5) 架橋環式低級飽和炭化水素基（例えば、ビスクロ〔3.2.1〕オクト-2-イル、ビスクロ〔3.3.1〕ノン-2-イル、アダマンタン-1-イル等の架橋環式 C_{8-14} 飽和炭化水素基）、

(6) アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピフェニル、2-インデニル、2-アンスリル等の C_{6-14} アリール基等、好ましくはフェニル基等）、

(7) アラルキル基（例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル等のフェニル- C_{1-10} アルキル；例えば、 α -ナフチルメチル等のナフチル- C_{1-6} アルキル；例えばジフェニルメチル、ジフェニルエチル等のジフェニル- C_{1-3} アルキル基等）、

(8) アリール-アルケニル基（例えばスチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニル等のフェニル- C_{2-12} アルケニル等の C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルケニル基等）、

(9) アリール- C_{2-12} アルキニル基（例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-フェニル-1-プロピニル等のフェニル- C_{2-12} アル

キニル等の C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルキニル基等)、

(10) シクロアルキル-低級アルキル基 (例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シクロヘキシルペンチル、シクロヘプチルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル等の C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基)、

(11) アリール-アリール- C_{1-10} アルキル基 (例えばビフェニルメチル、ビフェニルエチル等)。

【0012】

R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として好ましくは、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{7-16} アラルキル等が用いられる。さらに好ましくは、 C_{7-16} アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル等のフェニル- C_{1-10} アルキル等) 等が用いられる。

【0013】

R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、(i) ハロゲン原子 (例えば、フルオロ、クロル等)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキソ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等) (vii) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ等)、(viii)

ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、トリフルオロメチルチオ等）、(ix) アミノ基、(x) モノ低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基等）、(xi) ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- C_{1-6} アルキルアミノ基等）、(xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）、(xiii) 低級アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等の C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基等）、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等の C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基等）、(xv) 低級アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基等）、(xvi) カルボキシル基、(xvii) 低級アルキル-カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等の C_{1-6} アルキル-カルボニル基等）、(xviii) カルバモイル基、(xix) モノ低級アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基等）、(xx) ジー低級アルキル-カルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基等）、(xxi) 低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル基等）、(xxii) 低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニル（ジメチル）メチル、エトキシカルボニル（ジメチル）メチル、tert-ブトキシカルボニル（ジメチル）メチル等の C_{1-6} アルキル-カルボニル- C_{1-6} アルキル基等）、(xxiii) カルボキシル-低級アルキル基（例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチル、カルボキシル（ジメチル）メチル

等のカルボキシル- C_{1-6} アルキル基等)、(xxiv)置換基を有していてもよい複素環基、(xxv) C_{6-14} アリール基(例えば、フェニル、ナフチル等)、(xxvi) C_{7-16} アラルキル基(例えば、ベンジル等)、(xxvii)置換基を有していてもよいウレイド基(例えば、ウレイド、3-メチルウレイド、3-エチルウレイド、3-フェニルウレイド、3-(4-フルオロフェニル)ウレイド、3-(2-メチルフェニル)ウレイド、3-(4-メトキシフェニル)ウレイド、3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド、3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド、3-ベンジルウレイド、3-(1-ナフチル)ウレイド、3-(2-ビフェニリル)ウレイド基等)、(xxviii)置換基を有していてもよいチオウレイド基(例えば、チオウレイド、3-メチルチオウレイド、3-エチルチオウレイド、3-フェニルチオウレイド、3-(4-フルオロフェニル)チオウレイド、3-(4-メチルフェニル)チオウレイド、3-(4-メトキシフェニル)チオウレイド、3-(2,4-ジクロロフェニル)チオウレイド、3-ベンジルチオウレイド、3-(1-ナフチル)チオウレイド基等)、(xxix)置換基を有していてもよいアミジノ基(例えば、アミジノ、 N^1 -メチルアミジノ、 N^1 -エチルアミジノ、 N^1 -フェニルアミジノ、 N^1, N^1 -ジメチルアミジノ、 N^1, N^2 -ジメチルアミジノ、 N^1 -メチル- N^1 -エチルアミジノ、 N^1, N^1 -ジエチルアミジノ、 N^1 -メチル- N^1 -フェニルアミジノ、 N^1, N^1 -ジ(4-ニトロフェニル)アミジノ基等)、(xxx)置換基を有していてもよいグアニジノ基(例えば、グアニジノ、3-メチルグアニジノ、3,3-ジメチルグアニジノ、3,3-ジエチルグアニジノ基等)、(xxxi)置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基(例えば、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、(4-メチルピペリジノ)カルボニル、(4-フェニルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンジルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンゾイルピペリジノ)カルボニル、[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]カルボニル、(4-メチルピペラジノ)カルボニル、(4-フェニルピペラジノ)カルボニル、[4-(4-ニトロフェニル)ピペラジノ]カルボニル、(4-ベンジルピペラジノ)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル基等)、(xxxii)置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基(例えば、アミノチオカルボニル、メチルアミノチオカルボニル、ジメチルアミノチオカルボニル基等)

、(xxxiii) 置換基を有していてもよいアミノスルホニル（例えば、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル基等）、(xxxiv) 置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ（例えば、フェニルスルホニルアミノ、(4-メチルフェニル)スルホニルアミノ、(4-クロロフェニル)スルホニルアミノ、(2,5-ジクロロフェニル)スルホニルアミノ、(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ、(4-アセチルアミノフェニル)スルホニルアミノ、(4-ニトロフェニル)フェニルスルホニルアミノ基等）、(xxxv) スルホ基、(xxxi) スルフィノ基、(xxxvii) スルフェノ基、(xxxviii) C_{1-6} アルキルスルホ基（例えば、メチルスルホ、エチルスルホ、プロピルスルホ基等）、(xxxix) C_{1-6} アルキルスルフィノ基（例えば、メチルスルフィノ、エチルスルフィノ、プロピルスルフィノ基等）、(xxxx) C_{1-6} アルキルスルフェノ基（例えば、メチルスルフェノ、エチルスルフェノ、プロピルスルフェノ基等）、(xxxxi) ホスホノ基、(xxxxii) ジ C_{1-6} アルコキシホスホリル基（例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル基等）、(xxxxiii) 低級アルコキシカルボニル-低級アルコキシ基（例えば、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、tert-ブトキシカルボニルメトキシ、メトキシカルボニルエトキシ、メトキシカルボニル（ジメチル）メトキシ、エトキシカルボニル（ジメチル）メトキシ、tert-ブトキシカルボニル（ジメチル）メトキシ等の C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ基等）、(xxxxiv) カルボキシル-低級アルコキシ基（例えば、カルボキシルメトキシ、カルボキシルエトキシ、カルボキシル（ジメチル）メトキシ等のカルボキシル- C_{1-6} アルコキシ基等）、(xxxxv) 低級アルキルチオカルボニル基（例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル等の C_{1-6} アルキルチオカルボニル基等）、(xxxxvi) チオカルバモイル基、(xxxxvii) モノ-低級アルキルチオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピルチオカルバモイル、ブチルチオカルバモイル等のモノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基等）、(xxxxviii) ジ-低級アルキルチオカルバモイル基（例えば、ジエチルチオカルバモイル、ジブチルチオカルバモイル等のジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基等）等から選ばれ

た1ないし5個（好ましくは1ないし3個）が用いられる。

【0014】

前記「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし6個（好ましくは1ないし4個）を含む5ないし14員環（単環式または2ないし4環式）複素環から水素原子を1個除去してできる基等が用いられる。

単環式複素環としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、オキサジアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアジアゾール、オキサチアジアゾール、イソオキサゾール、イミダゾリン、トリアジン、テトラゾール等の単環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が用いられる。

2環式複素環基としては、例えば、インドール、ジヒドロインドール、イソインドール、ジヒドロイソインドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール、ベンゾチアジン、イミダゾピリジン等の2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が用いられる。

3環式または4環式等の多環式複素環基としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロロキノリン、ピロロインドール、シクロペントインドール、イソインドロベンズアゼピン等の多環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が用いられる。

該「複素環基」としては、単環式複素環または2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が好ましい。

【0015】

「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば (i) ハロゲン（例えば、フルオロ、クロル等）、(ii) ニトロ、(iii) シアノ、(iv) オキソ、(v) ヒドロキシ、(vi) 低級アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル等のC₁₋₆アルキル等）(vii) 低級アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ等のC₁₋₆アルコキシ等）、(viii) 低級アルキルチオ（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等のC₁₋₆アルキルチオ等）、(ix) アミノ、(x) モノ-低級アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C₁₋₆アルキルアミノ等）、(xi) ジ-低級アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C₁₋₆アルキルアミノ等）、(xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）、(xiii) 低級アルキル-カルボニルアミノ（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ等）、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等のC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ等）、(xv) 低級アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシ-カルボニル等）、(xvi) カルボキシル、(xvii) 低級アルキル-カルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等のC₁₋₆アルキル-カルボニル等）、(xviii) カルバモイル、(xix) モノ-低級アルキルカルバモイル（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル等）、(xx) ジ-低級アルキルカルバモイル（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル等）、(xxi) 低級アルキルスルホニル（例えば

、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル等)、(xxii) 低級アルキルチオカルボニル基(例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル等の C_{1-6} アルキルチオカルボニル基等)、(xxiii) チオカルバモイル、(xxiv) モノ低級アルキルチオカルバモイル(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピルチオカルバモイル、ブチルチオカルバモイル等のモノ C_{1-6} アルキルチオカルバモイル等)、(xxv) ジー低級アルキルチオカルバモイル(例えば、ジエチルチオカルバモイル、ジブチルチオカルバモイル等のジ C_{1-6} アルキルチオカルバモイル等)等から選ばれた1ないし5個が用いられる。

【0016】

R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、アミノ基、5ないし7員環状アミノ基、フェニルスルホニルアミノ基等が用いられる。

【0017】

R^1 および R^2 で示される「アシル基」としては、例えば、式： $-(C=O)-R^3$ 、 $-(C=S)-R^3$ 、 $-SO_2-R^3$ 、 $-SO-R^3$ 、 $-(C=O)O-R^3$ 、 $-(C=S)O-R^3$ 、 $-(C=O)NR^3R^4$ または $-(C=S)NR^3R^4$ [式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なって、(i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基または(iii) 置換基を有していてもよい複素環基を示すか、 R^3 と R^4 は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素環基を形成してもよい。] で表されるアシル基等が用いられる。

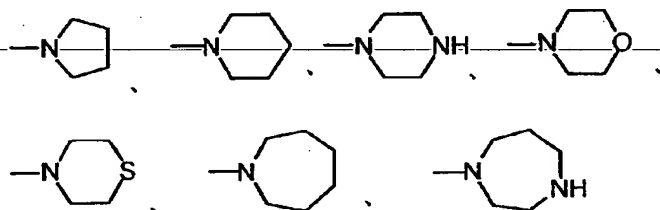
このうち好ましくは、 $-(C=O)-R^3$ 、 $-SO_2-R^3$ 、 $-SO-R^3$ 、 $-(C=O)NR^3R^4$ または $-(C=O)O-R^3$ (R^3 および R^4 は前記と同意義を示す)であり、なかでも $-(C=O)-R^3$ (R^3 は前記と同意義を示す)が好ましく用いられる。

【0018】

R^3 および R^4 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」は、前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ用いられる。

R^3 と R^4 とで形成される「置換基を有していてもよい含窒素環基」としては、炭素原子および1個の窒素原子以外に、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子等のヘテロ原子を1ないし3個を含有していてもよい5ないし9員（好ましくは5ないし7員）の含窒素飽和複素環基等が用いられる。より具体的には、例えば、式

【化18】



で表される基等が用いられる。

該「置換基を有していてもよい含窒素環基」の「置換基」としては、前記の「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」と同様のものが用いられる。

【0019】

前記 R^1 および R^2 で示される「アシル基」として、好ましくは、ホルミル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル等）、5ないし6員複素環カルボニル基（例、ピリジルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル等）、 C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等）、 C_{7-16} アラルキルカルボニル基（例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等）、 C_{6-10} アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、ナフチルスルホニル等）等が用いられる。

【0020】

R^1 および R^2 として好ましくは、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基が用いられ、なかでも好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、シアノ、ニトロ、およびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{7-16} アラルキル基（好ましくはベンジル基またはフェニルエチル基）等が用いられる。

【0021】

k および m はそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ である。好ましくは、 $k + m = 4$ であり、より好ましくは、(1) $k = m = 2$ または(2) $k = 3$ かつ $m = 1$ である。

n は1ないし6の整数であり、好ましくは、2ないし4である。

【0022】

R は、水素原子、または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、 n の繰り返しにおいて異なってもよい。

R で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R としては、水素原子が好ましい。

X はOまたはSを示すが、Oが好ましい。

【0023】

化合物(I)またはその塩としては、3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-7-(フェニルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[4, 5-h][3]ベンズアゼピンまたはその塩等が好ましい。

【0024】

前記の化合物(I)の塩としては、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。それらの塩としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フ

マル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸)との塩が用いられる。

さらに、本発明化合物(I)が-COOH等の酸性基を有している場合、化合物(I)は、無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニア)または有機塩基(例えばトリエチルアミン)と塩を形成してもよく、この様な塩も本発明の目的物に含まれる。さらに前記化合物(I)またはその塩は水和物であっても無水和物であってもよい。

【0025】

次に、本発明化合物(I)またはその塩の製造法について述べる。

以下の製造法は、化合物(I)自体のみならず、上述したその塩にも適用されるが、以下の説明では単に化合物(I)と略称する。

また、各工程で用いられる式(II)、(IIIa)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(Vc)、(Vd)、(VIIa)、(Ve)、(IIa)、(Vf)、(Vg)、(Vh)、(Ia)、(IIb)、(Id)、(Ie)、(If)、(IIc)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(IVb)、(Ib)、(Ig)、(Ih)、(IId)および(Ic)で表される化合物としては、それら化合物自体のみならず、それらの塩も用いることができるが、以下の説明では単に化合物と略称することもある。これら各工程で用いられる化合物の塩としては、前記「化合物(I)の塩」としてあげた塩等を用いることができる。さらに前記各化合物は水和物であっても無水和物であってもよい。

本発明化合物(I)および化合物(I)の製造における各工程での化合物(原料化合物あるいは合成中間体)は遊離の場合、常法に従って塩にすることができ、また塩を形成している場合、常法に従って遊離体あるいは他の塩に変換することもできる。

式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)および(Ih)で表される化合物は化合物(I)に包含される。

また、本発明の化合物(I)および各合成中間体は、光学異性体、立体異性体、位置異性体もしくは回転異性体、またはそれらの混合物であってもよく、これらも本発明の化合物(I)および原料化合物あるいは合成中間体に含まれる。例えば、化合物(I)はラセミ体であってもよくラセミ体から分割された光学異性

体であってもよい。また、これらは、自体公知の分離方法に従って、単離、精製することができる。

光学異性体は自体公知の手段に準じて製造することができる。具体的には、光学活性な原料化合物あるいは合成中間体を用いるか、または、最終化合物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより、光学異性体を製造することができる。光学分割法としては、自体公知の方法、例えば分別再結晶法、光学活性カラム法、ジアステレオマー法等を適用することができる。立体異性体、位置異性体、回轉異性体も自体公知の方法を適用することより製造することができる。

【0026】

以下の各反応は溶媒を用いずに、または必要に応じて適当な溶媒を用いて行うことができる。該溶媒としては反応を妨げない限り、一般に化学反応に用いることができるものであれば何れのものでも用いることができ、例えば炭化水素系溶媒（例えば、ヘキサン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン）、アミド系溶媒（例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等）、ウレア系溶媒（例えば1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、スルホキシド系溶媒（例えばジメチルスルホキシド等）、アルコール系溶媒（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等）、ニトリル系溶媒（アセトニトリル、プロピオニトリル等）、ピリジン等の有機溶媒、または水等が用いられる。該溶媒の使用量は、化合物1ミリモルに対して通常約0.5ml乃至約100ml、好ましくは約3ml乃至約30mlである。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、通常約-30℃乃至約180℃程度であり、好ましくは約0℃乃至約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、通常約0.5時間乃至約72時間、好ましくは約1時間乃至約24時間である。反応は、通常常圧で行われるが、必要に応じて約1気圧乃至約100気圧程度の加圧条件下で行ってもよい。

【0027】

以下の各工程で得られる化合物は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体

クロマトグラフィー等で単離、精製し、次の反応の原料として供されるが、単離あるいは精製することなく反応混合物のまま原料として用いてもよい。

以下の説明において、「閉環反応」や「縮合反応」は必要に応じて塩基の存在下で行うことができる。該塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtertブトキシド等の無機塩基やピリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が用いられる。該塩基の使用量は、化合物に対して、通常等モル量から過剰量、好ましくは約1モル当量乃至約5倍モル当量である。さらに、必要に応じて触媒量のヨウ化化合物、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、あるいは4-ジメチルアミノピリジンの存在下に反応を促進させてもよい。

以下の説明において、「閉環反応」や「フリーデルクラフツ (Friedel-Crafts) 反応」は必要に応じて酸の存在下で行うことができる。該酸としては、例えば塩酸、リン酸、ポリリン酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、または、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸、あるいは、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化チタン、塩化スズ(IV)、塩化鉄(II)、塩化鉄(III)、五塩化アンチモン(V)、塩化ビスマス(III)、塩化水銀(II)、三フッ化ホウ素、フッ化水素、スカンジウム(III)トリフルオロメタンスルホネート、イッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート、ハフニウム(IV)トリフルオロメタンスルホネート等のルイス酸が用いられる。

以下の各工程の反応において、必要に応じて官能基を常法に従って保護した後、に反応を行い、反応後に所望により常法に従って脱保護することができる。保護基導入反応および脱保護反応は、それ自体公知の手段またはそれに準じる手段により行われる。具体的には、プロテクティブ グループス イン オーガニック

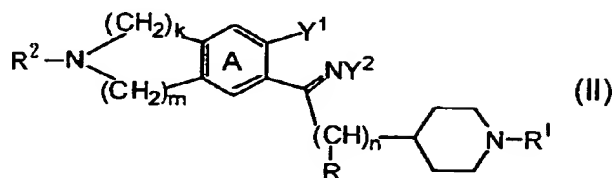
シンセシス(Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.) 記載の方法、例えば、脱保護反応においては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリ

ウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法等が用いられる。

【0028】

1) 本発明化合物(I)は、式

【化19】



[式中、 Y^1 は OZ^a 、 SZ^a （ここで、 Z^a は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アシル基を示す。）、ニトロ基またはハロゲン原子を示し、 Y^2 は水素原子または OZ^b （ここで、 Z^b は水素原子またはアシル基を示す。）を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物（以下、化合物(II)と略称することもある。）またはその塩を閉環させることにより製造することができる。

Z^a で示されるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、*t*-ブチル等の C_{1-6} アルキル基等が用いられる。また、 Z^a で示されるアシル基としては、前記 R^1 および R^2 で表される「アシル基」と同様のものが用いられる。

Z^b で示されるアシル基としては、前記 R^1 および R^2 で表される「アシル基」と同様のものが用いられるが、例えばアセチル基、ベンゾイル基等が好ましい。

Y^1 としては、OH、SH、 SCH_3 、 SCl 、 SBr 、ニトロ基、およびフルオロ、クロロ、ブromo等のハロゲン原子が好ましい。

Y^2 としては、水素原子、OH、 $OCOCH_3$ 、 $OCOC_6H_5$ 等が好ましい。

【0029】

本閉環反応は、溶媒を用いずに、または適当な溶媒を用いて行うことができる。溶媒としては、アミド系溶媒（例えばホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等）やスルホキシド系溶媒（例えばジメチルスルホキシド等）等が好ましく用いられる。特に、無溶媒での反応、あるいは*N,N*-ジメチルホルムアミドやジメチルス

ルホキシドを用いた反応が好ましい。

本閉環反応は、必要に応じて酸や塩基の存在下で行うことができる。該酸としては、例えば塩酸、硫酸、ポリリン酸等が用いられる。また、無水酢酸や無水安息香酸等の酸無水物を用いることもできる。該塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン等が用いられる。

反応温度は、用いる溶媒、酸や塩基の種類により異なるが、好ましくは約 0℃乃至約 200℃である。反応時間は、反応温度により異なるが、好ましくは約 1 時間乃至約 48 時間である。

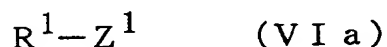
【0030】

原料化合物 (II) またはその塩は、以下の反応式 1-1 により製造することができる。

すなわち、工程 (aa) : 式 (II Ia) [式中、 W^2 はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (II Ia) と略称することもある) と式 (IV a) [式中、 Z^3 は脱離基を、 W^1 はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (IV a) と略称することもある) のフリーデルークラフツ (Friedel-Crafts) 反応、

工程 (ab) : 式 (Va) [式中、 W^1 および W^2 はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (Va) と略称することもある) の保護基 W^1 の脱保護反応、

工程 (ac) : 式 (Vb) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (Vb) と略称することもある) と式



[式中、 Z^1 は脱離基を示し、 R^1 は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (VI a) と略称することもある) の縮合反応、

工程 (ad) : 式 (Vc) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (Vc) と略称することもある) の保護基 W^2 の脱保護反応、

工程 (ae) : 式 (Vd) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (Vd) と略称することもある) と式

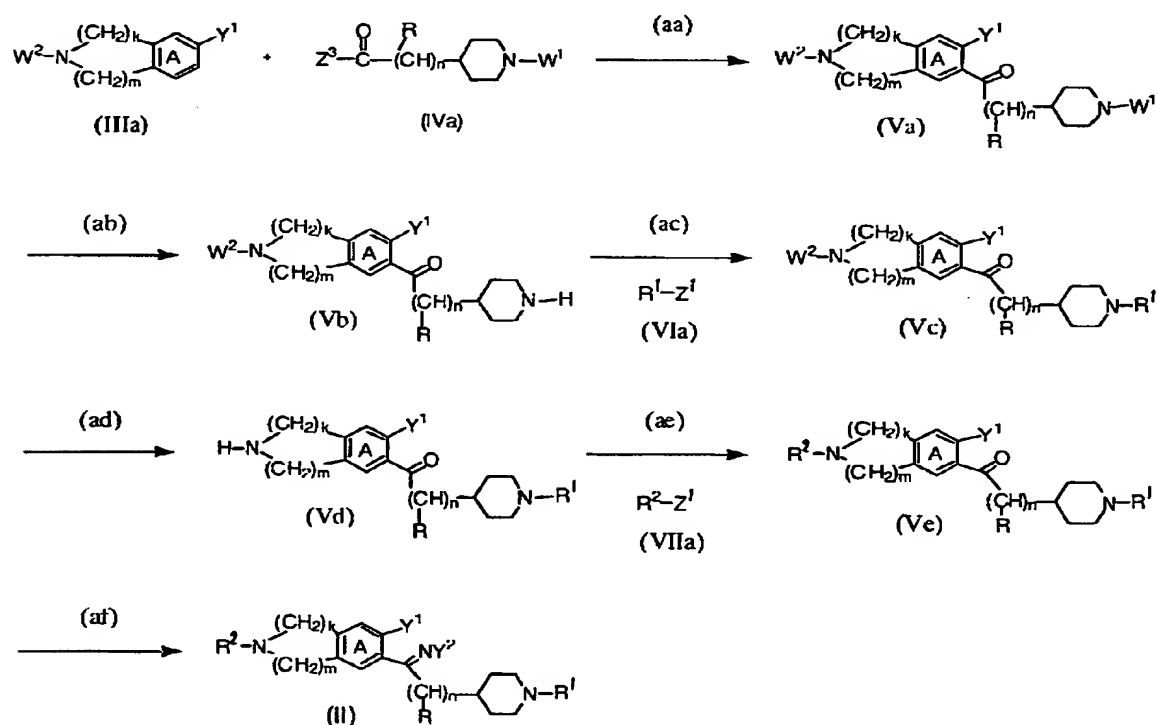


[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (VIIa) と略称することもある) との縮合反応、および

工程 (af) : 式 (Ve) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (Ve) と略称することもある) のカルボニル基の変換反応を順次行うことにより、化合物 (II) を製造することができる。

反応式 1-1

【化 20】



【0031】

工程 (aa) において、化合物 (IIIa) と化合物 (IVa) のフリーデルクラフツ (Friedel-Crafts) 反応により化合物 (Va) を製造することができる。

Z^3 で表される脱離基としては、例えばハロゲン原子 (例えば、クロロ、ブロモ、ヨード等)、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基 (例えば、メタンスルホニルオ

キシ、エタンスルホニルオキシ等)、 C_{6-10} アリールスルホニルオキシ基(例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ等)等が用いられ、特に、クロロ等のハロゲン原子が好ましい。

W^1 および W^2 は、一般的なアミノ基の保護基を示し、例えば、前記 R^1 および R^2 で述べた「置換基を有していてもよい炭化水素基」や「アシル基」と同様のものを用いることができる。具体的には、例えば、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、エチルカルボニル等)、ベンゾイル基、 C_{1-6} アルキル-オキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等)、フェニルオキシカルボニル基(例えば、フェノキシカルボニル等)、 C_{7-15} アラルキルオキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニル等)等のアシル基、あるいはトリチル、フタロイル等の炭化水素基等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等)、ニトロ基等が用いられ、置換基の数は1乃至3個程度が好ましい。

化合物(III a)と化合物(IV a)の反応は、一般的なフリーデル-クラフツ(Friedel-Crafts)反応、例えばオーガニック・リアクション(Organic Reaction)、第3巻、p1-82、特開平5-140149、特開平6-206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。具体的には、例えば塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下に、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、二硫化炭素等の溶媒を用いて行うことが好ましい。該ルイス酸の使用量は、化合物(IV a)に対して通常約1当量乃至約10当量、好ましくは約2当量乃至約5当量である。該溶媒の使用量は、化合物(IV a)1ミリモルに対して、好ましくは約5ml乃至約20mlである。反応温度は、通常約-30℃乃至約150℃程度、好ましくは約0℃乃至約100℃程度で、反応時間は、通常約0.5時間乃至約72時間、好ましくは約1時間乃至約16時間である。

【0032】

化合物 (III a) は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、ケミカル・ファルマシューティカル・ブリティン (Chem. Pharm. Bull.), 30, 180 (1982)、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 34, 2235 (1969)、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 54, 5574 (1989)、テトラヘドロ ン レターズ (Tetrahedron Lett.), 35, 3023 (1977)、ブリティン オブ ザ ケミカル ソサイティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.), 56, 2300 (1983)、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.), 8, 779 (1971)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って製造することができる。

化合物 (IV a) は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、特開平 5-140149、ケミカル・ファルマシューティカル・ブリティン (Chem. Pharm. Bull.), 34, 3747 (1986)、ケミカル・ファルマシューティカル・ブリティン (Chem. Pharm. Bull.), 41, 529 (1993)、EP-A-0,378,207等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って製造することができる。

【0033】

工程 (a b) において、化合物 (V a) を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより化合物 (V b) を製造することができる。

保護基 W^1 の脱保護反応は、それ自体公知またはそれに準じる方法を用いて、化合物 (V a) の有する別の保護基 W^2 を脱保護することなく選択的に行われる。この場合の、 W^1 と W^2 の好ましい組み合わせとしては、例えば *t*-ブトキシカルボニル基とアセチル基、トリフルオロアセチル基とアセチル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基とアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基と *t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基とベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。本反応は、具体的には、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.) 記載の方法、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フ

ェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法等が用いられる。

例えば、化合物(Va)は、鉱酸(例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等)等の酸、または、アルカリ金属水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム)等の塩基の水溶液中、好ましくは約20℃乃至約140℃に保持することにより、脱保護される。トリフルオロ酢酸を用いる場合、チオアニソールのようなt-ブチルカチオンの掃去剤を加えてもよい。該酸または塩基の使用量は、化合物(Va)に対して、通常約1当量乃至約100当量、好ましくは約1当量乃至約40当量である。酸または塩基の強さとしては、通常約0.1規定乃至約18規定、好ましくは約1規定乃至約12規定である。反応時間は、反応温度にもよるが、通常約1時間乃至約48時間程度、好ましくは約2時間乃至約24時間程度である。

また、化合物(Va)は、パラジウム、パラジウム-炭素、ラネー-ニッケル、ラネー-コバルト、酸化白金等を触媒として、例えばエタノール等のアルコール系溶媒や酢酸等の溶媒を用いて、常圧あるいは必要に応じて加圧下に接触還元反応に付すことにより、W¹を脱保護することもできる。

またW¹がt-ブトキシカルボニル基の場合、例えば2,6-ルチジンまたはトリエチルアミンのような芳香族または三級アミンの存在下、例えばトリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネート、トリエチルシリル-トリフルオロメタンスルホネートまたはt-ブチルジメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネート等のトリアルキルシリルトリフルオロメタンスルホネート誘導体を用いて、脱保護することができる。溶媒としては、例えばジクロロメタン等の非極性溶媒や、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド等の極性非プロトン性溶媒が好ましい。反応温度は、約-20℃から室温までが好ましい。特に、ジクロロメタン中、約0℃からほぼ室温で、トリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネートと2,6-ルチジンを用いる条件が好ましい。

【0034】

工程(ac)において、化合物(Vb)と化合物(VIa)を縮合反応に付すことにより、化合物(Vc)を製造することができる。

Z¹で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子（例えばクロル、ブロム、ヨード）、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、C₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ基（例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等）等が用いられる。特に、例えばハロゲン原子（例えば、ブロム、ヨード等）等が好ましい。

化合物（V b）と化合物（V I a）の縮合反応は、一般的な縮合反応と同様に行うことができるが、具体的には、例えばエタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒を用いて行うことができる。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、好ましくは約0℃乃至約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、好ましくは約1時間乃至約24時間である。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等が好ましく用いられる。該塩基の使用量としては、化合物（V I a）に対して、約1当量乃至約3当量が好ましい。さらに本反応は、必要に応じて化合物（V I a）に対して触媒量のヨウ化化合物、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、あるいは4-ジメチルアミノピリジン等の存在下に反応を促進させてもよい。

化合物（V I a）またはその塩は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0035】

工程（a d）において、化合物（V c）を脱保護反応に付し、W²を除去することにより、化合物（V d）を製造することができる。

保護基W²の脱保護反応は、前記工程（a b）で述べた「保護基W¹の脱保護反応」と同様に行うことができる。

【0036】

工程（a e）において、化合物（V d）と（V I I a）を縮合反応に付すことにより、化合物（V e）を製造することができる。

化合物（V d）と化合物（V I I a）との縮合反応は、前記の「化合物（V b）と化合物（V I a）の縮合反応」と同様に行うことができる。

【0037】

工程 (a f) において、化合物 (V e) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (I I) を製造することができる。

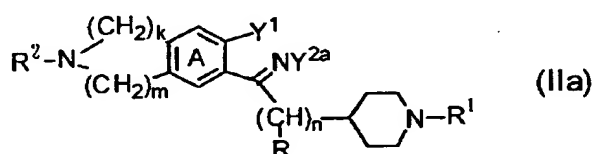
カルボニル基の変換反応に用いられる試薬としては、例えば、アンモニアやヒドロキシルアミン等が挙げられる。

本反応は、例えば、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 896-907、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations), vol. III, Academic (1983)、ロッド ケミストリー オブ カーボン カンパウンドズ (Rodd's Chemistry of Carbon Compounds), vol.1, part C, Elsevier Publishing co. (1965) 等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

【0038】

また、化合物 (V e) とヒドロキシルアミンの反応で得られた化合物を、必要に応じて、例えば塩化アセチルや塩化ベンゾイル等のアシルハライド、あるいは、例えば無水酢酸や無水安息香酸等の有機酸の無水物と反応させることにより、化合物 (I I) に含まれる式

【化 21】



[式中、Y^{2a}はOZ^{ba} (ここで、Z^{ba}はアシル基を示す。)を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。本反応は、一般的な縮合反応と同様に行うことができる。具体的には、例えば前記の「化合物 (V b) と化合物 (V I a) の縮合反応」と同様に行うことができる。

【0039】

また、前記の化合物 (V e) は、以下の反応式 1-2 に従って製造することもできる。すなわち、工程 (a g) : 化合物 (V a) の保護基 W² の脱保護反応、

工程 (a h) : 式 (V f) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V f) と略称することもある) で表される化合物と化合物 (V I I a) の縮合反応、

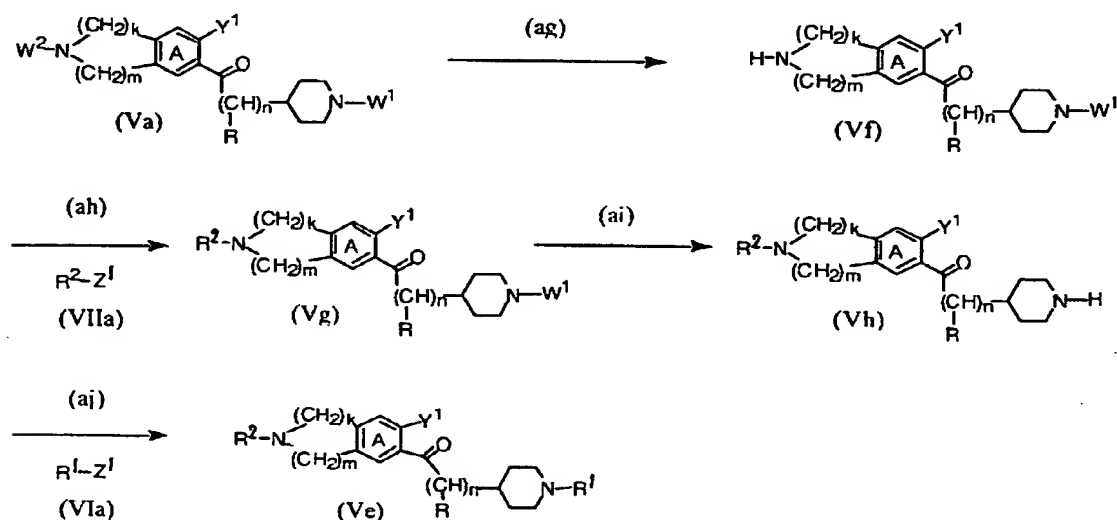
工程 (a i) : 式 (V g) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V g) と略称することもある) で表される化合物の保護基 W^1 の脱保護反応、

工程 (a j) : 式 (V h) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V h) と略称することもある) で表される化合物と化合物 (V I a) の縮合反応を順次行うことにより、化合物 (V e) を製造することができる。

工程 (a g) は前記の工程 (a d) と、工程 (a h) は前記の工程 (a e) と、工程 (a i) は前記の工程 (a b) と、工程 (a j) は前記の工程 (a c) と、それぞれ同様に行うことができる。

反応式 1-2

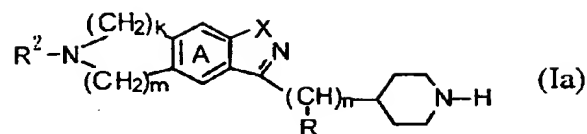
【化 2 2】



【0040】

2) 本発明化合物 (I) は、本発明化合物に含まれる式

【化 23】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（I a）と略称することもある）またはその塩と、化合物（V I a）を縮合反応に付すことにより製造することができる。

化合物（I a）と化合物（V I a）を縮合反応は、例えば、前記 1）で述べた「化合物（V b）と化合物（V I a）の縮合反応」と同様に行うことができる。

【0041】

原料化合物（I a）またはその塩は、以下の反応式 2-1 により製造することができる。

すなわち、

工程（b a）：化合物（V a）のカルボニル基の変換反応により、式（I I b）

〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（I I b）と略称することもある）を製造し、次いで、

工程（b b）：化合物（I I b）の閉環反応により、式（I d）〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（I d）と略称することもある）を製造し、

工程（b c）：化合物（I d）の保護基 W^2 の脱保護反応により、式（I e）〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（I e）と略称することもある）を製造し、さらに、

工程（b d）：化合物（I e）と化合物（V I I a）の縮合反応により、式（I f）〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（I f）と略称することもある）を製造した後、

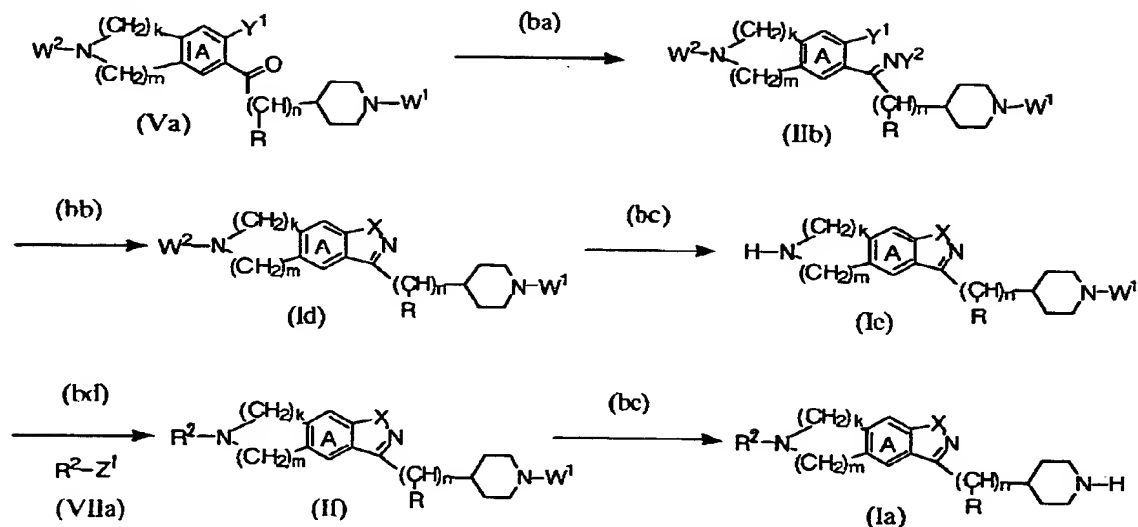
工程（b e）：化合物（I f）の保護基 W^1 の脱保護反応を行うことにより、化合物（I a）を製造することができる。

工程（b a）は前記の工程（a f）と、工程（b b）は前記の化合物（I I）の閉環反応と、工程（b c）は前記の工程（a d）と、工程（b d）は前記の工

程 (ae) と、工程 (be) は前記の工程 (ab) と、それぞれ同様に行うことができる。

反応式 2-1

【化 24】



【0042】

また、前記の化合物 (If) は、以下の反応式 2-2 に従って製造することもできる。すなわち、

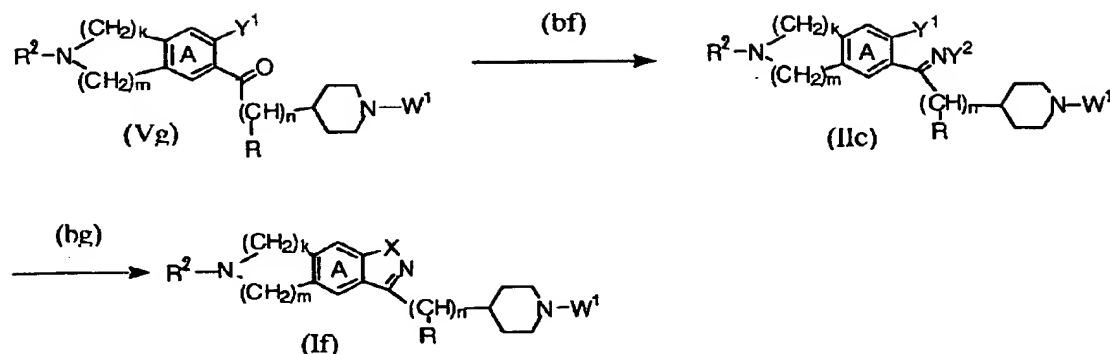
工程 (bf) : 化合物 (Vg) のカルボニル基の変換反応により、式 (IIc) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (IIc) と略称することもある) を製造した後、

工程 (bg) : 化合物 (IIc) の閉環反応を行うことにより、化合物 (If) を製造することができる。

工程 (bf) は前記の工程 (af) と、工程 (bg) は前記の化合物 (II) の閉環反応と、それぞれ同様に行うことができる。

反応式 2-2

【化 25】



【0043】

また、前記の化合物 (I d) は、以下の反応式 2-3 に従って製造することもできる。すなわち、

工程 (b h) : 化合物 (I I I a) とアセチル化剤とのフリーデルクラフツ (Friedel-Crafts) 反応により、式 (V I I I a) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I I I a) と略称することもある) を製造し、次いで、

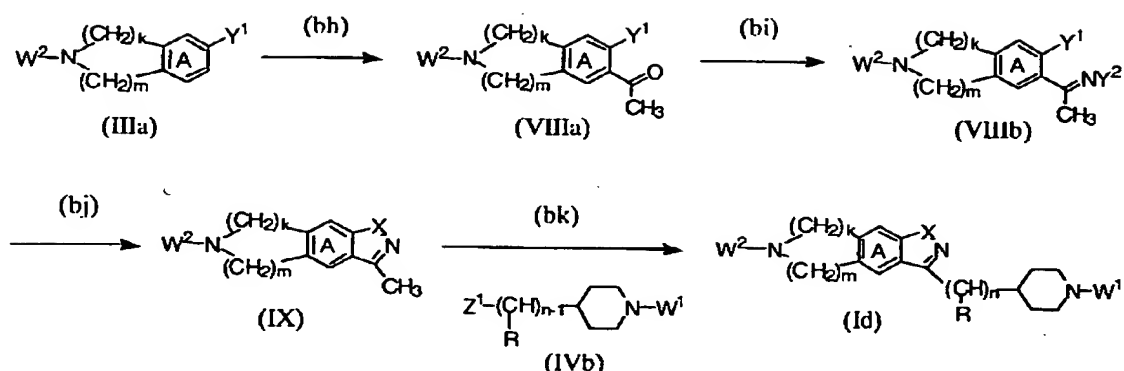
工程 (b i) : 化合物 (V I I I a) のカルボニル基の変換反応により、式 (V I I I b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I I I b) と略称することもある) を製造し、さらに、

工程 (b j) : 化合物 (V I I I b) の閉環反応を行い、式 (I X) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I X) と略称することもある) を製造した後、

工程 (b k) : 化合物 (I X) と式 (I V b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I V b) と略称することもある) を縮合反応に付すことにより、化合物 (I d) を製造することができる。

反応式 2-3

【化 26】



【0044】

工程 (b h) は前記の工程 (a a) と、工程 (b i) は前記の工程 (a f) と、工程 (b j) は前記の化合物 (I I) の閉環反応と、それぞれ同様に行うことができる。

工程 (b h) において、アセチル化剤としては、例えば塩化アセチル、臭化アセチル、無水酢酸等が用いられる。

工程 (b k) において、化合物 (I X) と化合物 (I V b) の縮合反応は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2721 (1994), ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 38, 2802 (1995)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って行うことができる。具体的には、例えば化合物 (I X) と当量ないし過剰の化合物 (I V b) を、触媒量ないし過剰の塩基存在下に、約-20℃乃至約120℃で約5分間乃至約24時間反応させることが好ましい。

本反応の溶媒としては、例えば炭化水素系溶媒 (例えば、ヘキサン、トルエン等)、エーテル系溶媒 (例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン)、アミド系溶媒 (例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等)、スルホキシド系溶媒 (例えばジメチルスルホキシド等) 等が用いられる。特に、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

本反応の塩基としては、強塩基、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属

の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルシラジド、ナトリウムヘキサメチルシラジド、カリウムヘキサメチルシラジド、カリウムヘキサメチルシラジド等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等)が用いられる。特に、リチウムジイソプロピルアミドが好ましい。該塩基の使用量としては、化合物(I X)に対して約1当量乃至約3当量が好ましい。

化合物(I V b)はそれ自体公知あるいはそれに準じた方法、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2721 (1994), ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 38, 2802 (1995) ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 40, 1779 (1997), 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って製造することができる。

また、化合物(I V b)の脱離基 Z^1 としては、ハロゲン原子(例えば、ブロム、ヨード等)が特に好ましい。

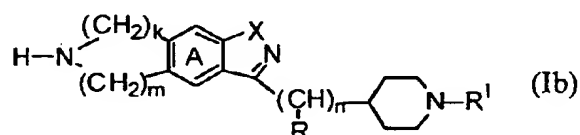
【0045】

また、化合物(V I I I a)と化合物(I V b)の縮合反応により、前記1)で述べた化合物(V a)を製造することができる。本縮合反応は、前記工程(b k)と同様に行うことができる。

【0046】

3) 本発明化合物(I)は、本発明化合物に含まれる式

【化27】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(以下、化合物(I b)と略称することもある)またはその塩と、化合物(V I I a)を縮合反応に

付すことにより製造することができる。

化合物(Ib)と化合物(VIIa)を縮合反応は、例えば、前記1)で述べた「化合物(Vb)と化合物(VIa)の縮合反応」と同様に行うことができる。

【0047】

原料化合物(Ib)またはその塩は、以下の反応式3-1により製造することができる。

すなわち、

工程(ca)：化合物(Id)の保護基 W^1 の脱保護反応により、式(Ig)〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(以下、化合物(Ig))と略称することもある)を製造し、次いで、

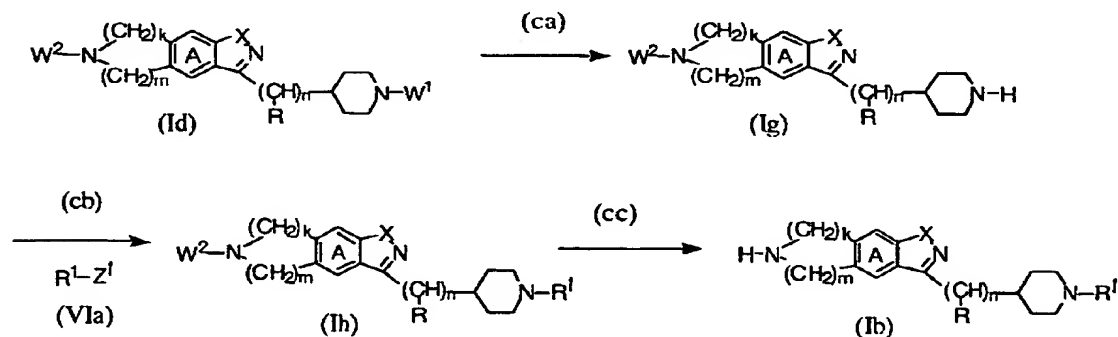
工程(cb)：化合物(Ig)と化合物(VIa)の縮合反応により、式(Ih)〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(以下、化合物(Ih))と略称することもある)を製造した後、

工程(cc)：化合物(Ih)の保護基 W^2 の脱保護反応を行うことにより、化合物(Ib)を製造することができる。

工程(ca)は前記の工程(ab)と、工程(cb)は前記の工程(ac)と、工程(cc)は前記の工程(ad)と、それぞれ同様に行うことができる。

反応式3-1

【化28】



【0048】

また、前記の化合物(Ih)は、以下の反応式3-2に従って製造することも

できる。すなわち、

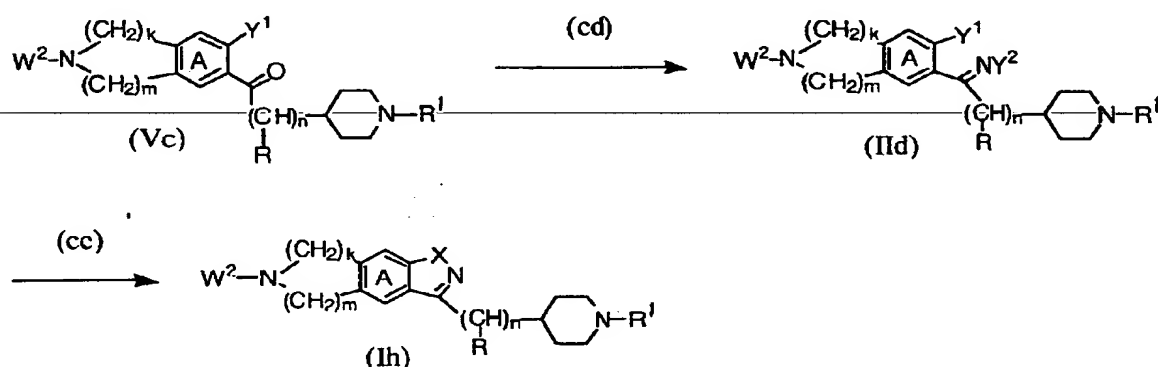
工程 (c d) : 化合物 (V c) のカルボニル基の変換反応により、式 (I I d) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I I d) と略称することもある) を製造した後、

工程 (c e) : 化合物 (I I d) の閉環反応を行うことにより、化合物 (I h) を製造することができる。

工程 (c d) は前記の工程 (a f) と、工程 (c e) は前記の化合物 (I I) の閉環反応と、それぞれ同様に行うことができる。

反応式 3-2

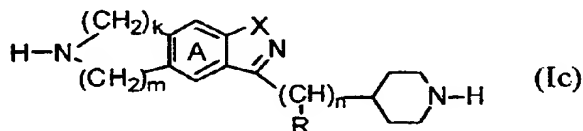
【化 29】



【0049】

4) 本発明化合物 (I) で $R^1 = R^2$ の化合物は、本発明化合物に含まれる式

【化 30】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I c) と略称することもある) またはその塩と、化合物 (V I a) を縮合反応に付すことにより製造することができる。

化合物 (I c) と化合物 (V I a) を縮合反応は、例えば、前記 1) で述べた「化合物 (V b) と化合物 (V I a) の縮合反応」と同様に行うことができる。化合物 (V I a) は化合物 (I c) に対して約 2 当量用いることが好ましい。

【0050】

原料化合物 (I c) またはその塩は、化合物 (I e) の保護基 W^1 の脱保護反応、化合物 (I g) の保護基 W^2 の脱保護反応、あるいは化合物 (I d) の保護基 W^1 と W^2 の脱保護反応により製造することができる。本脱保護反応は、前記工程 (a b) で述べた「保護基 W^1 の脱保護反応」と同様に行うことができる。

【0051】

このようにして合成される化合物 (I) またはその塩は、哺乳動物の末梢脂肪細胞に作用して、脂肪細胞内 cAMP 濃度の上昇作用、脂肪分解促進作用および熱産生促進作用を有し、哺乳動物（例えばヒト、サル、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシなど）において、優れた体重減少作用（より厳密には、体脂肪率低下作用）および体重増加抑制作用を示す。

本発明化合物 (I) またはその塩は、例えば公知のマジンドールなどの中枢性食欲抑制剤と比較して、中枢神経系に対する作用との分離が極めてよく、中枢神経作用は無い、もしくは極めて軽微で、毒性が低い特徴を有する。また経口投与により著効を奏する。本発明化合物 (I) またはその塩の急性毒性 (LD_{50}) は約 100 mg/kg 以上である。

従って上記の化合物 (I) またはその塩は、人を含む哺乳動物の肥満および肥満に基づく疾患あるいは肥満と合併しておこる疾患の安全な予防・治療剤として有用である。

本発明化合物 (I) またはその塩の有用な対象疾病名としては、例えば (1) 肥満症、(2) 肥満に基づく疾患として、(i) 糖尿病（特に、インスリン非依存型糖尿病）、(ii) 高脂血症、(iii) 動脈硬化症、(iv) 高血圧症など、(3) 肥満と合併しておこる疾患として、(i) 耐糖能異常、(ii) 高インスリン血症、(iii) 低 HDL コレステロール血症、(iv) 高尿酸血症、(v) 痛風、(vi) 狭心症、(vii) 心筋梗塞、(viii) 心機能異常、(ix) 心肥大、(x) 心不全、(xi) 慢性腎炎、(xii) Pickwick 症候群、(xiii) 睡眠時無呼吸症候群、(xiv) 脂肪肝、(xv) 胆石症、(xvi) 脾炎、(xvii) 変形性関節症、(xviii) 脊椎すべり症、(xix) 卵巣機能障害、(xx) 月経異常、(xxi) 不妊症、(xxii) 扁桃肥大、(xxiii) 耳下腺膨張などが挙げられ、上記の化合物 (I) またはその塩は、上記の疾患のなかで

も、特に肥満症、インスリン非依存型糖尿病の予防または治療に用いることができる。

【0052】

上記の化合物 (I) またはその塩は、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤などとして、ヒトを含む哺乳動物に経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。化合物 (I) またはその塩の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約 0.1 重量%乃至約 100 重量%である。

本発明化合物 (I) またはその塩は、通常、医薬的に受容な担体または賦形剤とともに製剤化して、ヒトを含む哺乳動物に経口的、もしくは非経口的に投与し得る。

投与量は投与対象、投与ルート、対象疾患の種類、症状などにより差異はあるが、例えば、抗肥満薬として、成人（体重約 70 kg）に対し、経口剤として一日当たり一回投与ないし 2 乃至 4 回の分割投与にて、一日につき有効成分（化合物 (I) またはその塩）として約 0.01 mg 乃至約 10,000 mg、好ましくは約 0.1 mg 乃至約 2,000 mg、より好ましくは約 0.5 mg 乃至約 1,000 mg、更に好ましくは、約 25 mg 乃至約 500 mg である。

【0053】

本発明製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが用いられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが用いられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム

、タルク、コロイドシリカなどが用いられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが用いられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが用いられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが用いられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが用いられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが用いられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが用いられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが用いられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコールなどが用いられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが用いられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが用いられる。

【0054】

【発明の実施の形態】

本発明は、さらに以下の実施例（参考例、実験例および製剤例）によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施例であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は約 0℃乃至約 30℃を示し、有機溶媒の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。％は特記しない限り重量パーセントを意味する。

その他、各略号は以下の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
 - d : ダブルレット (doublet)
 - t : トリプレット (triplet)
-
- q : クアルテット (quartet)
 - dd : ダブル ダブルレット (double doublet)
 - dt : ダブル トリプレット (double triplet)
 - m : マルチプレット (multiplet)
 - br : ブロード (broad)
 - J : カップリング定数 (coupling constant)
 - Hz : ヘルツ (Hertz)
 - CDCl₃ : 重クロロホルム
 - DMSO : ジメチルスルホキシド
 - ¹H NMR : プロトン核磁気共鳴 (通常フリー体としてCDCl₃中で測定した。)

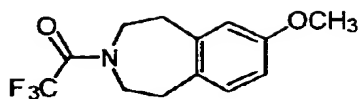
【0055】

【実施例】

参考例 1

7-メトキシ-3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 31】



1) 8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (9.0 g, 47.5 mmol) のエタノール溶液 (200 ml) を、5% Pd/C を触媒として、室温で接触水素添加反応を行い、8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (8.3 g) を、mp 162-163℃ の無色針状晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.06 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.49-3.60 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.0 (1H, br, NH), 6.69 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=2.6, 8.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

2) 1) で得た 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (3.5 g, 18.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (300 ml) に、水素化リチウムアルミニウム (1.4 g, 36.8 mmol) を室温で少量ずつ加えた。混合物を 4 時間加熱還流した後、放冷し、攪拌下に水 (2.8 ml)、次いで 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (2.24 ml) を滴下した。室温で 14 時間攪拌後、生成した沈殿をろ過して除去し、溶媒を減圧下に留去して、7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (3.0 g) の粗生成物を粘稠な油状物として得た。

3) 2) で得た 7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (2.5 g, 14.1 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、トリフルオロ酢酸無水物 (3.3 g, 15.7 mmol) を滴下した。混合物を、70-75℃ で 1 時間加熱した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 5:1) で精製して、表題化合物 (2.2 g) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.87-2.99 (4H, m), 3.62-3.84 (7H, m), 6.66-6.76

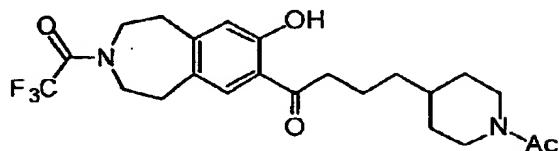
(2H, m), 7.02-7.13(1H, m).

【0056】

参考例 2

4-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1-[7-ヒドロキシ-3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-8-イル]-1-ブタノン

【化 32】



4-(1-アセチル-4-ピペリジニル) 酪酸 (0.375 g, 1.76 mmol) を氷冷下、塩化チオニル (2.6 ml) に加えた。10分間攪拌後、水冷下、過剰の塩化チオニルを減圧下に留去した。残渣をヘキサンで洗浄して、減圧下に乾燥した。得られた固体と参考例 1) で得た 7-メトキシ-3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.4 g, 1.46 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液に、塩化アルミニウム粉末 (0.68 g, 5.1 mmol) を室温で少量ずつ加えた。混合物を 16 時間攪拌した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (0.5 g) を粘稠な油状物として得た。この油状物は室温で放置すると固体になった。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.87(9H, m), 2.09(3H, s), 2.45-2.64(1H, m), 2.89-3.12(7H, m), 3.62-3.93(5H, m), 4.53-4.68(1H, m), 6.80 and 6.82(1H, each s), 7.49 and 7.52(1H, each s).

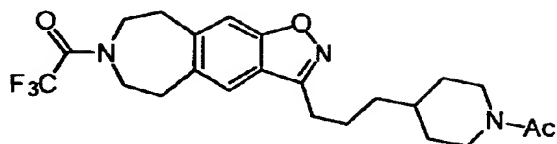
【0057】

実施例 1

3-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル) プロピル]-7-(トリフルオロアセチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[4,5

-h] [3] ベンズアゼピン

【化 3 3】



1) 参考例 2) で得た 4-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1-[7-ヒドロキシ-3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-8-イル]-1-ブタノン (0.35 g, 0.77 mmol)、ヒドロキシアミン塩酸塩 (0.16 g, 2.3 mmol) と酢酸ナトリウム (0.19 g, 2.31 mmol) の混合物を、水-エタノール混合溶液 (2/8 ml) 中、80℃で4時間加熱した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製して、mp 183-189℃の固体 (約0.36 g) を得た。

2) 1) で得た固体 (約0.36 g)、無水酢酸 (80 mg, 0.78 mmol) と酢酸ナトリウム (70 mg, 0.85 mmol) の混合物を、テトラヒドロフラン溶液中 (10 ml)、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製して、油状物 (約0.3 g) を得た。

3) 2) で得た油状物 (約0.3 g) と 2,6-ルチジンの混合物を 120℃で16時間加熱した。放冷後、混合物を酢酸エチルに溶解し、2N塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (85 mg) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ 0.96-1.23(2H, m), 1.30-1.99(7H, m), 2.08(3H, s), 2.43-2.60(1H, m), 2.88-3.17(7H, m), 3.65-3.93(5H, m), 4.51-4.66(1H,

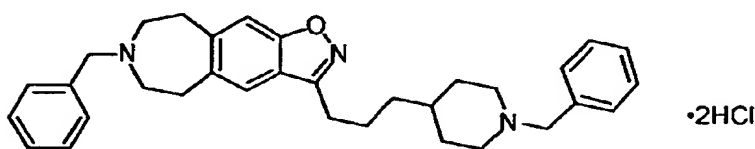
m), 7.34-7.46(2H, m).

【0058】

実施例 2

3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-7-(フェニルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[4, 5-h][3]ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化34】



1) 実施例 1) で得た 3-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピル]-7-(トリフルオロアセチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[4, 5-h][3]ベンズアゼピン (70 mg, 0.155 mmol) のメタノール溶液 (10 ml) に、炭酸カリウム (50 mg) の水溶液 (2 ml) を加えた。混合液を室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、3-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[4, 5-h][3]ベンズアゼピン (52 mg) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.97-1.98(9H, m), 2.07(3H, s), 2.42-2.60(2H, m), 2.83-3.13(11H, m), 3.72-3.83(1H, m), 4.51-4.65(1H, m), 7.30(1H, s), 7.33(1H, s).

2) 1) で得た 3-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[4, 5-h][3]ベンズアゼピン (52 mg) と濃塩酸 (4 ml) の混合物を 5 時間加熱還流した。放冷後、8 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、溶液をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し

た。溶媒を減圧下に留去して、3-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[4, 5-h][3]ベンズアゼピン(40mg)を油状物として得た。この油状物は室温で放置すると、mp 186-190℃の固体になった。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.97-1.53(7H, m), 1.62-1.96(4H, m), 2.12-2.42(2H, br), 2.48-2.67(2H, m), 2.82-3.15(10H, m), 7.29(1H, s), 7.33(1H, s).

3) 2) で得た 3-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[4, 5-h][3]ベンズアゼピン(40mg, 0.127mmol)と炭酸カリウム(40mg, 0.289mmol)のエタノール懸濁液(5ml)に、氷冷下、臭化ベンジル(43mg, 0.25mmol)のエタノール溶液(1ml)を加えた。混合液を室温で4時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)で精製して、表題化合物のフリー塩基体(45mg)を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.09-1.43(5H, m), 1.55-2.02(6H, m), 2.57-2.72(4H, m), 2.81-2.95(4H, m), 2.98-3.10(4H, m), 3.49(2H, s), 3.63(2H, s), 7.18-7.41(12H, m).

得られた油状物(40mg)の酢酸エチル-メタノール溶液を、2当量の4N塩酸(酢酸エチル溶液)で処理して、エタノール-エーテルから表題化合物(30mg)を、mp 222-225℃(dec.)の無色粉末として得た。

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 68.86; H, 7.35; N, 7.30.

実験値: C, 68.88; H, 7.04; N, 7.08.

【0059】

実験例 1 マウス由来前脂肪細胞株(3T3-L1)を用いた脂肪細胞内での cAMP 濃度上昇作用の測定

上記化合物(I)の脂肪細胞内での cAMP 濃度上昇作用をマウス由来前脂肪

細胞株 (3T3-L1) を用いて検討した。すなわち、3T3-L1細胞を96ウェルマイクロタイタープレートに播種し (10,000細胞/ウェル)、コンフルエントになるまで5-6日間培養した。コンフルエントに達してから72時間培養した後に、上記化合物 (I) (10^{-6}M , 10^{-7}M , 10^{-8}M , および 10^{-9}M) を添加し、37℃にて40分間静置した (100 μl /ウェル)。細胞を4℃のリン酸緩衝液で3回洗浄後、0.1N塩酸を加え、95℃にて10分間煮沸した。各ウェルから25 μl を採取し、サイクリックエーエムピー・エンザイム・イムノアッセイ・キット (ケイマンケミカルカンパニー社製, USA) 付属のアッセイ緩衝液75 μl に溶解し、そのうちの50 μl をサンプルとして上記キットを用いて定量した。すなわち、抗ウサギIgGマウス抗体固相化96ウェルマイクロタイタープレートに、上記のサンプル (50 μl)、上記キット付属のサイクリックエーエムピー・トレーサー (50 μl) および上記キット付属のサイクリックエーエムピー・ウサギ抗体 (50 μl) を添加し、室温にて18時間静置した。各ウェルを吸引した後、洗浄液で4回洗浄 (400 μl /ウェル) した。次に、各ウェルにキット付属の発色試薬を200 μl 添加し、室温で振盪しながら60分間インキュベートした。反応終了後、波長405nmで吸光度を測定することによりcAMP量を定量した。

被検化合物を 10^{-6}M , 10^{-7}M , 10^{-8}M , および 10^{-9}M 添加したときの、各濃度におけるcAMP量を表1に示す。数値は4回の実験の平均値である。また、コントロール実験 (被検化合物無添加) におけるcAMP濃度値に対する有意差検定を公知のANOVA法で行った。

(* $p < 0.05$ vs control)

【表1】

脂肪細胞内cAMP濃度 (pmol/ml)

化合物番号 (実施例番号)	化合物濃度				
	10^{-6}M	10^{-7}M	10^{-8}M	10^{-9}M	コントロール
2	440.6*	49.0*	16.3*	11.0*	2.4

表1より、本発明化合物 (I) またはその塩は優れた脂肪細胞内cAMP濃度の上昇作用を有することが分かる。

【0060】

製剤例 1

(1) 3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-7-(フェニルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[4, 5-h][3]ベンズアゼピン 2塩酸塩 (実施例2の化合物)

1 g

(2) 乳糖 197 g

(3) トウモロコシ澱粉 50 g

(4) ステアリン酸マグネシウム 2 g

1 gの上記(1)、197 gの上記(2)および20 gのトウモロコシ澱粉を混和し、15 gのトウモロコシ澱粉と25 mlの水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに15 gのトウモロコシ澱粉と2 gの上記(4)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤1錠当たり上記(1)を0.5 mg含有する直径3 mmの錠剤2000個を製造した。

【0061】

製剤例 2

(1) 3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-7-(フェニルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[4, 5-h][3]ベンズアゼピン 2塩酸塩 (実施例2の化合物)

2 g

(2) 乳糖 197 g

(3) トウモロコシ澱粉 50 g

(4) ステアリン酸マグネシウム 2 g

2 gの上記(1)、197 gの上記(2)および20 gのトウモロコシ澱粉を混和し、15 gのトウモロコシ澱粉と25 mlの水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに15 gのトウモロコシ澱粉と2 gの上記(4)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤1錠当たり上記(1)を1.0 mg含有する直径3 mmの錠剤2000個を製造した。

【0062】

製剤例 3

(1) 3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-
7-(フェニルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾ
ロ[4, 5-h][3]ベンズアゼピン 2塩酸塩 (実施例2の化合物)

25 g

(2) 乳糖 80 g

(3) トウモロコシ澱粉 42 g

(4) タルク粉末 3 g

(5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 g

25 gの上記(1)、80 gの上記(2)および21 gのトウモロコシ澱粉を
混和し、10 gのトウモロコシ澱粉と9 mlの水から作ったペーストとともに顆
粒化し、これに11 gのトウモロコシ澱粉と3 gの上記(4)および0.5 gの
上記(5)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤1錠当たり上記(1)
を25 mg含有する直径3 mmの錠剤1000個を製造した。

【0063】

製剤例 4

(1) 3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-
7-(フェニルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾ
ロ[4, 5-h][3]ベンズアゼピン 2塩酸塩 (実施例2の化合物)

10.0 mg

(2) 乳糖 60.0 mg

(3) トウモロコシ澱粉 35.0 mg

(4) ゼラチン 3.0 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 2.0 mg

10.0 mgの上記(1)、60 mgの上記(2)および35 mgの上記(3)
の混合物を10%ゼラチン水溶液0.03 ml (ゼラチンとして3.0 mg)
を用い、1 mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥した後、再び
篩過した。得られた顆粒を2.0 mgの上記(5)と混合し、圧縮した。得られ

た中心錠を蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

【0064】

【発明の効果】

本発明の化合物 (I) またはその塩は、脂肪分解促進作用、熱産生促進作用、体重減少作用（より厳密には、体脂肪率低下作用）および体重増加抑制作用を有しており、肥満および肥満に基づく疾患の新しい予防・治療剤を提供する。

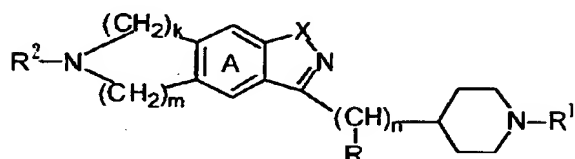
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 効果、安全性に優れた肥満および肥満に基づく疾患の予防・治療剤を提供する。

【解決手段】 式

【化1】



【式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環、k、mは0-5、 $1 < k + m < 5$ 、nは1-6、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、 R^1 および R^2 は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基、XはOまたはSを示す。】で表される化合物またはその塩は熱産生促進作用を有する。

【選択図】 なし。

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000002934
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100073955
【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号
武田薬品工業株式会社大阪工場内
【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456
【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号
武田薬品工業株式会社 大阪工場内
【氏名又は名称】 内山 務

出願人履歴情報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名 武田薬品工業株式会社
